

THESIS

BONN

1967

**Diabetes mellitus bei schweren
Leberparenchymschäden und seine
Bedeutung für operative
Maßnahmen bei Leberkranken**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Dieter Schulz

aus Köln

Bonn 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Diabetes mellitus bei schweren
Leberparenchymschäden und seine
Bedeutung für operative
Maßnahmen bei Leberkranken**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Dieter Schulz
aus Köln

Bonn 1967

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: o.Professor Dr.med. A. Gütgemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.5.1967

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: o.Professor Dr.med. A. Gütgemann

Meinem verstorbenen Vater
in tiefer Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Historischer Rückblick	6
B. Leberparenchymschaden und Diabetes mellitus	8
1. Häufigkeit des Zusammentreffens von Leberparenchymschaden und Diabetes mellitus	8
2. Eigene Untersuchungen	13
3. Zur Genese der wechselseitigen Funktionsstörungen von Leber und Bauchspeicheldrüse	21
a. Kausalkette Diabetes mellitus - Leberparenchymschaden	21
aa. Zur Frage des Überganges der Fettleber in die Fettzirrhose	23
ab. Möglichkeiten einer Zirrhosegenese durch eine diabetische Stoffwechselstörung	27
ac. Besteht eine Rückbildungsfähigkeit durch Diabetes hervorgerufener Leberveränderungen?	29
b. Kausalkette Leberparenchymschaden - Diabetes mellitus	29
c. Unabhängige Genese beider Erkrankungen	34
C. Die Bedeutung der Koinzidenz von Leberzirrhose und Diabetes mellitus für operative Eingriffe	36
1. Operationsindikation bei Leberzirrhose, Operationsindikation bei Diabetes mellitus	36
2. Operationsergebnisse	39
3. Zusammenfassung	48
D. Abschließende Betrachtung	49
Literaturverzeichnis	50

Historischer Rückblick

Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus ist schon viele hundert Jahre bekannt. Die ersten Berichte stammen aus dem alten Ägypten (Papyrus Ebers, etwa 1550 v.Chr.Geb.) und sprechen hauptsächlich über eine vermehrte Wasserausscheidung. Die Krankheitsbezeichnung selbst entstammt der griechischen Medizin und bedeutet so viel wie "durchgehen", wobei Polydipsie und Polyurie gemeint sind.

Galen (etwa 129 - 199 n.Chr.Geb.) hat sich eingehend mit dem Krankheitsbild befaßt und kam zu dem Schluß, daß es sich um eine Nierenerkrankung handele. Da sich praktisch die ganze mittelalterliche Medizin in ihren Krankheitsanschauungen auf ihn bezog, blieb auch diese Fehldeutung jahrhundertlang richtungsweisend.

In Indien war die Krankheit dagegen bereits um 500 n.Chr.Geb. als Honig-Urin-Krankheit bekannt (106). Das wichtige Kriterium der Glukosurie war hier also bereits Allgemeingut. Auch die häufigen Komplikationen wie Tuberkulose und Furunkulose waren den Indern ebenso geläufig wie die Erbllichkeit des Diabetes (106).

Der erste, der der Leber eine Bedeutung im diabetischen Stoffwechselgeschehen beimaß, soll der arabische Arzt Avicenna (980 - 1037) gewesen sein (106).

Wichtige empirische Erkenntnisse gewann Paracelsus (1493 - 1541). Er erklärte die Krankheit auf rein chemische Art und Weise. Er glaubte, ein besonderes Salz festgestellt zu haben, das im Übermaß im Körper vorhanden, die Symptome der Krankheit hervorbringe. Infolgedessen verordnete er Hungerkuren, damit vom Körper möglichst wenig dieses Salzes mit der Nahrung aufgenommen werde.

Thomas Willis (1621 - 1675) gelang im abendländisch europäi-

schen Raum erstmals die Erkennung des Zuckers im Harn. Er stellte auch die Glukosurie als wichtiges Kriterium des Diabetes heraus.

John Rollo (+ 1809) entdeckte schließlich den erhöhten Zuckergehalt des Blutserums.

Die Therapie der Zuckerkrankheit mußte so lange ungenügend bleiben, wie man die eigentlichen pathophysiologischen Grundkenntnisse nicht erlangen konnte. Erfolgreiche Behandlungen waren mehr oder weniger zufällig. Einen großen Fortschritt machte die Diabetesmedizin als Kliniker (Naunyn, Kussmaul) die Zusammenhänge zu ahnen begannen. Naunyn und seinen Schülern gelang es schließlich, das Wesen des für den Praktiker seinerzeit am vordringlichsten erscheinenden diabetischen Coma zumindest teilweise zu erfassen.

Endlich brachten die Forschungen von Gustav Embden und Franz Knoop die Erkenntnis vom Abbau der Kohlehydrate und Fette im Intermediärstoffwechsel. Man wußte jetzt, welche Umbauvorgänge die Nahrung im Körper erfährt, doch erst mit der Entdeckung des Insulins durch F.G. Banting und C.H. Best ließen sich die klinischen Erscheinungen der Zuckerkrankheit deuten.

Langerhans, der die Pankreasinseln erstmals 1869 beschrieb, hat nie gewußt, welche Bedeutung seine Entdeckung später erlangen sollte. Doch schon bald nach der Darstellung des Insulins war man sich der Tatsache bewußt, daß das Phänomen "Diabetes" nicht allein durch einen Insulinmangel zu erklären ist.

Auch heute kann nicht behauptet werden, daß wir das Wesen der Zuckerkrankheit voll und ganz erfaßt haben. Das Diabetesbild besteht immer noch aus einzelnen Detailzeichnungen. Wir sind gezwungen, diese Details zu beschreiben, ohne eine Gesamtschau erlangen zu können.

Leberparenchymschaden und Diabetes mellitus

Die Leber bewirkt den Umbau von Zucker in Glykogen und übernimmt dessen Speicherung. Sie besitzt die Zentralstellung im Gesamtstoffwechsel des Körpers und verknüpft den Umsatz von Zucker, Fett und Eiweiß. Der Diabetes mellitus verursacht demzufolge auch eine Gefügestörung der Stoffwechselabläufe in der Leber. So erscheinen Untersuchungen über Beziehungen von Diabetes und Leberkrankheiten naheliegend und zweckmäßig.

Die entsprechende Literatur ist umfangreich, wobei auffällt, daß sich die Ergebnisse der Untersuchungen oftmals widersprechen. Dieses liegt zweifellos daran, daß die Beziehung Leber-Pankreas sehr komplexer Natur ist und zudem der Gesamtorganismus beeinflußt wird.

Häufigkeit des Zusammentreffens von Leberparenchymschaden und Diabetes mellitus.

Bei der innigen Verknüpfung im Stoffwechselgeschehen des Körpers in der Leber wäre es nicht verwunderlich, wenn eine Schädigung der Leber eine Kohlehydratstoffwechselstörung im Sinne eines Diabetes zur Folge hätte, andererseits eine diabetische Stoffwechselstörung auch eine Leberschädigung hervorrufen würde. Neben der gemeinsamen embryologischen Herkunft von Pankreas und Leber bestehen enge physiologische Beziehungen aller um die Papilla Vateri gelagerten Organe, die eine solchartige pathogenetische Wechselbeziehung durchaus verständlich machen würden. Derartige Beobachtungen sind in der Literatur recht häufig angegeben. Jedoch schwanken die Angaben über das Zusammentreffen beider Erkrankungen von Autor zu Autor beträchtlich. HANF - DRESSLER (39) sah unter 630 Patienten mit Leberkrankheiten und unter 726 Diabetikern 233 Kombinationsfälle. Das sind 17,26 % der Ge-

santzahl. Unter diesen finden sich allerdings auch Diabetiker, deren Leberfunktionsproben oder Elektrophoresen pathologische Werte zeigten, gleichfalls solche, deren Leber vergrößert war. Wir wissen nun, daß die Leberfunktionsproben durchaus nicht spezifisch für eine bestimmte Erkrankung sind. Ebenso kann eine vergrößerte Leber einer Fettleber entsprechen, so daß dieser Prozentsatz wohl etwas zu hoch liegt, wenn man die Koinzidenz von Diabetes und schwerem Leberparenchymschaden hierdurch erfassen will. BLOODWORTH (5) sah unter einem Sektionsgut von 27050 Fällen 1067 Leberzirrhosen, das entspricht 3,49 % der Fälle und 807 Diabetiker, entsprechend 3,0 %. Die Kombination von Diabetes und Zirrhose sah er 62 mal. 7,5 % der Diabetiker hatten eine Zirrhose, oder 5,6 % der Zirrhosekranken hatten einen Diabetes. Interessant ist eine Gegenüberstellung von 5000 Sektionen aus den Jahren 1937 - 1944 und 5000 weiteren Autopsien aus den Jahren 1955 - 1960. Unter den Fällen der Jahre 1937 - 1944 wurden 167 Leberzirrhosen festgestellt. Das sind 3,3 % der Autopsien. Unter diesen 5000 Sektionen fanden sich 105 Diabetiker. Die Kombination Diabetes - Zirrhose war nur in zwei Fällen gegeben - das entspricht 1,9 % der Diabetiker oder 1,2 % der Zirrhosekranken. Die zweite Gruppe von Sektionen, vorgenommen 1955 - 1960, zeigte 241 Zirrhosen und 276 Fälle von Diabetes, 29 mal wurde hier die Kombination gesehen. Während die Zirrhosen in 4,8 % der Fälle vorkamen, die Diabetiker in 5,5 % der Fälle, war die Koinzidenz in 10,5 % der Diabetiker oder 12,0 % der Zirrhosepatienten vorhanden. Wie zu ersehen, entsprach das Auftreten der Kombination in der Zeitspanne von 1937 - 1944 etwa der Häufigkeit der Einzelkrankheiten in demselben Zeitraum. Dagegen ist die Koinzidenz in der Zeitspanne von 1955 - 1960 etwa doppelt so hoch wie die Morbiditätsquote des Diabetes oder der Zirrhosen.

FRANKEL, ASHBURY und BAKER (26) kontrollierten 1950 139 Diabetiker, indem sie Leberfunktionsproben anstellten. 46 dieser

Fälle zeigten pathologische Werte, aber nur bei 18 Patienten war der positive Ausfall ausschließlich auf den Diabetes zurückzuführen. Darüber hinaus untersuchten sie 36 Patienten mit gleichzeitig bestehender Zuckerkrankheit und Leberzirrhose, die sie unter 3543 Diabetikern fanden. Nur in einem Fall mußte der Diabetes als auslösende Ursache für die Zirrhose angesehen werden, in allen anderen Fällen konnten andere Noxen für die Zirrhoseerkrankung verantwortlich gemacht werden. FALTA (22) berichtet 1935, daß er unter 1403 Fällen von Diabetes höchstens 10 % Lebererkrankungen gesehen habe. Hierbei sind wohl nicht nur schwere Leberschäden berücksichtigt, sondern auch Cholecystitiden, Hepatitiden etc. JOSLIN (47) meint, daß das Auftreten von Leberzirrhose bei Diabetes mellitus ein seltenes Ereignis sei. Unter 10235 Zuckerkranken im Zeitraum von 1940 - 1945 sah er 52 Zirrhosen. Das entspricht einem Prozentsatz von 0,51 %. Weitere Mitteilungen sind aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Im Krankengut von POCHE und SCHUMACHER (87) - siehe Tab.1 - fanden sich bei alleiniger Berücksichtigung der kleinknotigen Zirrhosen unter 196 Diabetikern noch 26 Schrumpfleberfälle, entsprechend 13,3 % der Diabetiker.

Von den 47 gefundenen Kombinationsfällen war die Leberzirrhose nur bei 9 Patienten praemortal bekannt, d.h. bei 19 %. In 81 % der Kombinationsfälle war die Zirrhose unentdeckt geblieben, einem erstaunlich hohen Prozentsatz, berücksichtigt man die ständige ärztliche Überwachung der Diabetiker. Den weitaus größten Prozentsatz von Zirrhosen bei Diabetikern sah KALK (51) mit 32 % - bei 121 Diabetikern 39 Zirrhosen -. Er betont aber selbst, daß diese Zahl zu hoch sei, da ein klinisch auf einen Leberschaden verdächtiges Kollektiv von Patienten einer Biopsie unterzogen worden sei. Interessant ist, daß in 18 Fällen der Diabetes mit Sicherheit der Zirrhose vorausging, in 16 Fällen dagegen eine Lebererkrankung.

TABELLE 1

Autor	Sektion oder klinisch	Diabetes			Zirrhosen			Zirrhosen unter Nicht- diabetikern
		Anzahl	darunter Zirrhosen	Anz. %	Anzahl	darunter Diabetes	Anz. %	
Eger u. Mitarb. 1962 (20)	s				461	4,78		1,0-3,44
Bloodworth 1961 (5)	s	807	62	7,5	1067	62	5,6	3,49
Mac Donald u. Mallory 1958 (69)				13,8				13,4
Reinberg 1950 (96)		576	33	5,7				5,0
Regli 1954 (95)		403	29	7,2				2,3
Holle 1959 (45)	s	71	14	19,7				4,5
v.Noorden u. Isaac 1927 (121)	k			2,6				
Wilder 1940 (127)		2584		0,7				
Rauch 1895 (94)				70 - 78	anormale Lebern			
Weichselbaum 1911 (124)		183	11	6,0				
Heiberg 1914 (43)	k	112	8	7,1				
Schleusner 1938 (102)		355		12,7				
Falta 1936 (21)	k			0,4				
Grafe 1951 (30)	k			0,25				

TABELLE 1

Autor	Sektion oder klinisch	Diabetes			Zirrhosen			Zirrhosen unter Nicht- diabetikern
		Anzahl	darunter Zirrhosen	Anz. %	Anzahl	darunter Diabetes	Anz. %	
Frankel, Ashbury u. Baker 1950 (26)	k	3543	36	1,01				
Marble 1952 (in 47)	k	20094	88	0,44				
Zimmermann et al. 1950 (129)		28	3	10,7				
Leevy, Ryan u. Fineberg 1950 (61)	k	30	8	26,6				
Feldman u. Feldman 1954 (23)		137	4	2,9				
Jaques 1953 (46)				16,3				8,4
Poche u. Schumacher 1956 (87)	s	219	47	21,4				5,3

kung, sei es Zirrhose oder auch nur Hepatitis, vor dem Diabetes bestanden hatte. In 5 Fällen ließ sich die Priorität nicht klären. Postuliert man ein Abhängigkeitsverhältnis beider Erkrankungen, müßte man feststellen, daß offenbar der Diabetes genau so oft eine Zirrhose "hervorruft" wie diese einen Diabetes. Verneint man eine gegenseitige Abhängigkeit, so ist die Zahlenkorrelation, 16:18, als Beweis dafür anzusehen, daß eben keine solche Kausalkette besteht. Die Zahlen sind jedoch zu klein, um eine einigermaßen gesicherte Vermutung aussprechen zu können.

Eigene Untersuchungen

Häufigkeit des Diabetes mellitus bei Leberzirrhosekranken

Wie anderen Untersuchern, so fiel auch uns die relativ hohe Zahl von Diabetikern unter den Patienten mit Leberzirrhose auf. In der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn finden sich hauptsächlich Leberzirrhosekranke mit einem Pfortaderhochdruck, die zur Shuntoperation eingewiesen werden. Unter 646 Patienten mit Schrumpflebern wurden in der Zeit von 1953 bis Ende 1965 50 Kombinationsfälle von Diabetes und Leberzirrhose gesehen, entsprechend 7,7 % der Zirrhosekranken. Diese Zahl ist hoch, wenn man die in der Gesamtbevölkerung vertretene Häufigkeit des Diabetes von 1 - 1,5 % (103) zugrundelegt. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes betrug 56,7 Jahre - 59,1 Jahre bei den Frauen und 54,2 Jahre bei den Männern. Nun liegt die Diabeteshäufigkeit im 6. Dezennium bei den Frauen sowohl als auch bei den Männern im Höchstfall, d.h. bei gezielter Diabetessuche - Reihenuntersuchung - um 3 % der Gesamtaltersgruppe (103). Der gefundene Prozentsatz ist also signifikant größer, selbst wenn man die gehäuften Diabeteserkrankungen dem vorgeschrittenen Alter zuschreiben wollte.

Familiäre Belastung

In 13 Fällen von 50 war ein familiäres Auftreten des Diabetes zu eruieren. Ohne Berücksichtigung dieser Patienten ergibt sich ein Prozentsatz von 5,7 % unbelasteter Diabetiker bei Leberzirrhose. Diese Zahl liegt immer noch signifikant höher als die der entsprechenden Altersgruppe der Gesamtbevölkerung.

Priorität der Erkrankung

Über die Reihenfolge des Auftretens beider Erkrankungen ist schwer etwas auszusagen, denn vielfach wurde der Diabetes anlässlich der Erstuntersuchung bei Oberbauchbeschwerden, die, wie später festgestellt, auf ein Leberleiden zurückgingen, entdeckt, oder der Leberschaden wurde bei der Einstellung eines neu entdeckten Diabetes während des Klinikaufenthaltes gefunden. Zudem kann ja bekanntlich sowohl eine Zuckerkrankheit wie auch eine Leberzirrhose wechselnd lange bestehen, bevor die klinische Diagnose gestellt wird, wenn dieses praemortal überhaupt geschieht (vgl. 87). So sind die folgenden Angaben nur beschränkt verwendungsfähig, zumal, da sie teilweise von Patienten stammen, die über ihre Krankheit naturgemäß wenig gut orientiert waren. Bei 17 Patienten bestand der Diabetes 1 Jahr und mehr vor der klinischen Diagnose der Leberzirrhose, bei 14 Patienten war die Leberzirrhose 1 Jahr und mehr vor dem Bekanntwerden des Diabetes vorhanden. Bei 19 Patienten fiel die Entdeckung beider Erkrankungen zusammen, oder es konnten keine genauen Angaben gemacht werden. Die familiär belasteten Diabetiker bekamen die Erkrankung in 5 Fällen vor der Zirrhose, in 2 Fällen nach der Lebererkrankung, in 6 weiteren Fällen waren die Angaben nicht verwendungsfähig (siehe auch Abb.1).

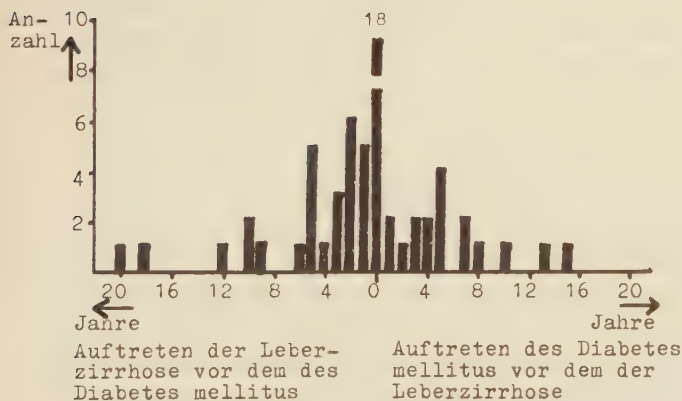
Portale Hypertension und Diabetes mellitus

Von unseren 50 Diabetespatienten hatten bei der besonderen Zusammensetzung des Krankengutes 48 einen Pfortaderhochdruck. 38 von ihnen erlitten eine oder mehrere Oesophagusvarizenblutungen. Bei 18 Patienten wurde eine porto-cavale Anastomose angelegt, bei 4 weiteren eine Splenektomie durchgeführt. Eine Patientin wurde Monate nach der Shuntoperation



Zeitliches Auftreten von Diabetes mellitus und Leberzirrrose im chirurgischen Krankengut

Abb. 1



Zeitliches Auftreten von Diabetes mellitus und Leberzirrrose im internistischen Krankengut

Abb. 2

wegen persistierenden Hypersplenismus splenektomiert. Bei 4 Kranken wurden operative Eingriffe durchgeführt, die nicht der Beseitigung des Pfortaderhochdrucks dienten. Bei 1 Patienten entwickelte sich 2 Jahre nach einer Talma'schen Operation ein durch die Diabetesstandarddiät gut kontrollierbarer Diabetes.

Diabeteseinstellung

Unter unseren Diabetesfällen fanden sich ante operationem oder vor Auftreten einer Oesophagusvarizenblutung 11 mit latentem Diabetes, 8, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, 10 mit Insulineinstellungen unter 30 IE/die und 11 mit Insulineinstellungen über 30 IE/die. Bei einem Patienten, bei dem erst 3 Jahre nach einer porto-cavalen Anastomose, sowie einem weiteren bei dem 1/2 Jahr nach einer Talma'schen Operation ein Diabetes auftrat, konnte im Operationszeitraum keine praediabetische Stoffwechselstörung diagnostiziert werden. Bei 8 Notaufnahmen bei Varizenblutungen wurden die zuvor verabreichten Insulindosen nicht mitgeteilt.

Ergebnisse dieser Untersuchungsgruppe

Die Diabeteshäufigkeit bei der Leberzirrhose ist in unserem Material also signifikant größer als in der Gesamtbevölkerung, selbst wenn man die Altersgruppierung berücksichtigt und alle Fälle mit einer möglichen familiären Belastung ausschließt. Auf Grund der Priorität der Erkrankung über die Kausalzusammenhänge etwas aussagen zu wollen, ist schwer, dazu sind die Zahlen zu klein und die entsprechenden Angaben zu ungenau. Jedoch sahen auch wir wie KALK (50) auffälligerweise fast ebenso oft den Diabetes wie auch die Lebererkrankung als Ersterkrankung innerhalb der Kombination.

Daß aber ein Zusammenhang bestehen muß, erhellt aus der Tatsache, daß 37 unter 50 Diabetikern familiär unbelastet waren. Für dieses Zusammentreffen ist nach einer anderen Erklärung zu suchen.

Um die an dem ausgesuchten Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik gefundenen Zahlen zu untermauern, wurden entsprechende Untersuchungen an einer größeren Zahl von Leberkranken angestellt (Dr. Schorlemmers Sanatorium, Bad Godesberg, Chefarzt Dr. W. Burgmann).

Zur Erfassung von latenten Kohlehydratstoffwechselstörungen wurde routinemäßig ein Probefrühstück, bestehend aus 2 Brötchen und 36 g Rohrzucker, entsprechend etwa 86 g KH als Vorprobe verabfolgt. Nach 2 und 4 Stunden wurde die Zuckerausscheidung im Urin gemessen. Bei positivem Harnzuckerbefund wurde die übliche Diabetesdiagnostik angeschlossen.

Unter 1905 Patienten mit Lebererkrankungen fanden sich 60 Diabetiker. Das entspricht 3,66 % der Leberkranken. Die Patienten befanden sich altersmäßig alle am Ende des 5. oder Anfang des 6. Dezenniums. Der Gesamtprozentsatz weicht also nicht wesentlich von der in dieser Altersklasse anzutreffenden Diabetes Häufigkeit ab (s.o.). Ein anderes Bild ergibt sich, wenn man die Leberkrankheiten weiter aufschlüsselt (Tab.3). Auffallend ist der hohe Prozentsatz an Fettleberfällen. Bei den Zirrhosekranken liegt der Anteil der Diabetiker zwischen 4,2 und 5,3 %. Die größte Diabetes Häufigkeit ergibt sich hier bei Zirrhosen mit Pfortaderhochdruck. Auch in diesem Krankengut liegt also die Diabetes Häufigkeit bei schweren Leberparenchymschäden höher als in der Gesamtbevölkerung der gleichen Altersgruppe. Es scheint also eine Abhängigkeit

der Häufigkeit der diabetischen Stoffwechselstörung von der Schwere der Lebererkrankung zu bestehen.

Die Tatsache der größten Häufigkeit der Kohlehydratstoffwechselstörung bei Pfortaderhochdruck läßt einen Kausalzusammenhang vermuten. Als eine Erklärung bietet sich die Veränderung der Kreislaufverhältnisse an. - Durch die vermehrte Bildung von spontanen porto-cavalen Anastomosen (Oesophagusvarizen, Caput Medusae, Haemorrhoiden) gelangt das zuckerreiche Pfortaderblut unter Umgehung der Leber in den großen Kreislauf, so daß in diesem eine Erhöhung des Zuckerspiegels erfolgt (transitorische Hyperglykaemie). Bedenkt man, daß der Zirrhosekranke an sich schon zur Kohlehydratintoleranz neigt, so läßt sich ein diabetisches Syndrom bei portaler Hypertension auf dem Boden einer Leberzirrhose durch die Schwere der Lebererkrankung wie auch durch die besonderen Blutstromverhältnisse erklären. Da nun das untersuchte Patientengut der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn vornehmlich aus Zirrhosekranken mit Pfortaderhochdruck besteht, ist in diesem Kollektiv eine größere Häufigkeit der Zuckerkrankheit zu erwarten. Zudem handelt es sich meist um Patienten, bei denen bereits eine Blutung vorausging, also um besonders schwere Fälle von portaler Hypertension, die bereits eine längere Hochdruckanamnese aufweisen. Die Quote von 7,7 % Diabetikern bei Leberzirrhose im chirurgischen Krankengut erscheint damit erklärbar.

Betrachten wir das Verhalten der Glukosurie nach dem oben beschriebenen Probefrühstück, findet sich auch hier die größte Häufigkeit bei den Zirrhosen (siehe Tab.2). Es scheint, daß inaktive Schrumpflebern weniger oft mit einer Kohlehydratintoleranz einhergehen als aktive Prozesse. Die Folge ist eine Verschiebung der Stoffwechsellage in Richtung auf die Hyperglykämie, die oftmals aber nur temporär auftritt.

TABELLE 2

Art der Leberkrankheit	Anzahl	Glukosurie nach Probefrühstück	%
Hepatitis und klinische Restzustände	554	62	11,2
chronische Hepatitis	249	37	14,8
aktive Zirrhose	212	68	32,1
inaktive Zirrhose, Fibrose, Narbenleber	219	46	21,0
aktive oder inaktive Zirrhose mit Pfort- aderhochdruck	171	56	32,7
Gallengangskrankheiten bis cholangitische Zirrhose	101	16	15,8
Fettleber	46	7	15,2
nicht sicher einzuordnen- der Leberparenchymschaden	353	59	16,7

Familiäre Belastung

Bei nur 5 der 60 Zuckerkranken konnte eindeutig ein Auftreten des Diabetes in der Verwandtschaft erfragt werden. In allen anderen Fällen waren entsprechende Angaben nicht zu erhalten.

Priorität der Erkrankung

Bei 17 Patienten ging der Diabetes um mehr als ein Jahr der Lebererkrankung voraus, in 25 Fällen folgte er der Leberkrankheit nach einem oder mehr Jahren. Bei 18 Kranken wurde

die Zuckerkrankheit gleichzeitig mit dem Leberschaden entdeckt, oder die entsprechenden Angaben waren ungenau (siehe auch Abb.2).

Diabeteseinstellung

Die Schwere des Diabetes, gemessen am Insulinbedarf, zeigt die Tabelle 3. Die Schwere des Leberparenchymschadens scheint keine Auswirkung auf den Insulinbedarf zu haben. Auffällig ist nur, daß verhältnismäßig viele Fälle von latenter bzw. leichter mit oralen Antidiabetika behandelbarer Zuckerkrankheit vorkommen.

TABELLE 3

Art der Leberkrankheit	D i a b e t i k e r				
	Gesamt- zahl	latent	oral	Insulin bis 30 IE/die	Insulin über 30 IE/die
Hepatitis und klinische Restzustände	15	4	5	3	3
chronische Hepatitis	4		3	1	
aktive Zirrhose	9	5	3	1	
inaktive Zirrhose, Fibrose, Narbenleber	10	3	3	1	3
aktive oder inaktive Zirrhose mit Pfort- aderhochdruck	9	3	2	2	2
Gallengangskrankheiten bis cholangitische Zirrhose	3	1	1		1
Fettleber	4		1		3
nicht sicher einzuordnen- der Leberparenchymschaden	6	2	2		2

Zur Genese der wechselseitigen Funktionsstörungen von
Leber und Bauchspeicheldrüse

Kausalkette Diabetes mellitus - Leberparenchymschaden

Grundsätzlich gibt es zwei formalgenetische Möglichkeiten der Entstehung eines schweren Leberschadens durch einen Diabetes.

- a. Es besteht eine direkte Kausalkette Diabetes-Leberparenchymschaden.

Dieser direkte Kausalzusammenhang der Zuckerkrankheit mit dem Leberparenchymschaden, etwa in Form eines durch die diabetische Stoffwechselstörung auftretenden Leberzellenunterganges durch toxische Wirkung der Ketone oder eines endogenen Hungerzustandes, ist aber unwahrscheinlich. Exogene Intoxikationen bewirken zunächst eine Verfettung der Leberzellen mit nachfolgendem, höchstens aber gleichzeitigem Parenchymuntergang (z.B. die Tetrachlor-kohlenstoffvergiftung). Es ist daher nicht einzusehen, weshalb es bei der diabetischen Stoffwechselstörung anders sein sollte.

- b. In die Kausalkette sind noch ein oder mehrere Zwischenglieder eingeschaltet, die ihrerseits zum Leberschaden führen. Dieser scheint der bedeutsamste Entstehungsweg zu sein.
 - 1) Das Zwischenglied kann einmal eine direkte Veränderung der Leber selbst sein, die aber noch keinem schweren Leberparenchymschaden entspricht (z.B. Fett-leber), oder
 - 2) eine durch den Diabetes bedingte Dispo-

sitionserhöhung für exogene lebertoxische Noxen.

Umgekehrt kann für die Entstehung eines Diabetes mellitus, oder besser gesagt einer diabetischen Stoffwechselstörung, der Leberschaden direkt verantwortlich sein durch unmittelbare Beteiligung am Zuckerstoffwechsel (a.) oder aber indirekt, indem zunächst eine Schädigung des Pankreas erfolgt, die ihrerseits einen Diabetes nach sich zieht (b.). Es kann weiterhin eine exogene Noxe sowohl den Leberschaden als auch, unabhängig von diesem, die diabetische Stoffwechselstörung hervorrufen.

Alle diese Möglichkeiten werden von den verschiedenen Autoren genannt.

Zur Frage des Überganges der Fettleber in die Fettzirrhose

Der Übergang einer Fettleber in eine Fettzirrhose ist für den Fall der alkoholischen (117, 118) wie auch den der Fettleber nach Mangelernährung (32, 50) weitgehend gesichert. Nun sahen DITTRICH und SEIFERT (18) unter diabetischen Fettlebern 17,6 % Fettzirrhosen und 23,5 % Zirrhosen mit Steatosen. Betrachten wir die oben erwähnten Zahlen von KALK (18 mal ging ein Diabetes der Zirrhose voraus unter 39 Kombinationsfällen), so ergibt sich auch hier eine gewisse Wahrscheinlichkeit für den Übergang der diabetischen Fettleber in eine Zirrhose. Darüber hinaus gibt es ein Schulbeispiel für den Übergang einer Fettleber in die Zirrhose, nämlich bei der Galaktosämie (37).

Übereinstimmend wird von allen Autoren angenommen, daß eine Fettleber in ihrer unkomplizierten Form rückbildungsfähig ist, wenn der Einfluß der schädigenden Noxe aufhört. Besteht eine Fettleber jedoch längere Zeit, so kommt es zu einer entzündlichen Reaktion des Mesenchyms (88). Da die Entzündung Voraussetzung für die Zirrhoseentstehung ist, wäre hierin der erste Schritt einer Schrumpfleberentstehung aus einer Fettleber zu sehen. Die Entzündung zeigt sich in Form von Rundzellinfiltration im Periportalfeld, Sternzellreaktion, Fibroblasteneinwanderung und Fibrocytenbildung (50). Man spricht in einem derartigen Fall vom Stadium II der Fettleber. Erfolgt der Einbruch von Rundzellen und Fibroblasten in das Läppchen, gehen Leberzellen in Nekrose über, erfolgt eine Rundzelleninfiltration des Leberparenchyms, eine Unterteilung des Leberläppchens durch neugebildetes Bindegewebe im Sinne einer Pseudoacinusbildung, so ist hierin das Vollbild der Fettzirrhose (Stadium III der Fettleber) zu sehen (50). Das Ausmaß der Entzündungserscheinungen am Mesenchym wird nach KALK durch den Fettgehalt der Leber weniger deutlich sichtbar, ist aber nichtsdestoweniger vorhanden.

Mit der Zunahme des zirrhotischen Umbaues schwindet oft auch das Fett und es bleibt ein Zirrhosetyp bestehen, der dem aus einer Hepatitis entstandenen gleicht (50). KALK sah bei seinen biopsischen Untersuchungen diabetischer Fettlebern den Übergang von Fettleber I zu Fettleber II dreimal, von Fettleber II zu Fettleber III einmal, wozu jeweils zwei Jahre nötig waren.

Der umgekehrte Vorgang, die Entstehung einer "normalen Leber" aus einer Fettzirrhose wurde von ihm (50) nach intensiver Therapie ebenfalls in zwei Fällen gesehen (Beobachtungszeit 19 Monate bzw. 3 Jahre).

Die Zirrhosegenese der eben beschriebenen Art geht also über die Neutralfetteinlagerung in die Leberzellen und entzündliche Veränderungen der Periportalfelder primär vom Mesenchym aus, erst sekundär erfolgen Parenchymausfälle, bedingt durch übergreifende Entzündung mit schließlicher Aufteilung des Leberläppchens, bindegewebigem Ersatz und Zirrhosebildung (50, 83). Die Rückbildung der Fettzirrhose betrifft zunächst das Parenchym und schließlich auch den mesenchymalen Anteil der Leber, wobei neugebildetes Bindegewebe nicht einfach verschwinden kann, sondern als Bindegewebsvermehrung ohne Entzündungserscheinung bestehen bleibt und somit einer Fibrose der Leber entspricht.

Von anderer Seite wird nun eine Agression des Mesenchyms gegenüber dem gesunden Parenchym in Zweifel gezogen (116, 117). Hierfür werden einleuchtende Gründe ins Feld geführt. Nach THALER (117) finden sich periportale Veränderungen mit einer Häufigkeit von 50 % bei Fettlebern aller Genesen. Dieser Prozentsatz liegt über der Zirrhosehäufigkeit, das könnte bedeuten, daß aus periportal Veränderungen allein keine Praezirrhose abzuleiten ist. Zum anderen gehen Fettlebern alkoholischer Genese, bei denen entsprechende Veränderungen der Glissonschen Dreiecke mit gleicher Häufigkeit

gefunden werden, ungleich öfter in Zirrhose über.

Die Veränderungen in Fettlebern sind nicht auf das Mesenchym beschränkt. Neben der Fetteinlagerung treten vor allem degenerative Vorgänge im Parenchym auf.

Bei 21 diabetischen unter 81 Fettlebern erhob THALER (117) folgende histologische Befunde:

Parenchymveränderungen		Periportale Veränderungen	
1. Zonale Verfettung	17	1. Entzündliche Infiltration	7
2. Diffuse Verfettung	4	2. Bindegewebige Verbreiterung	5
3. Knötchenförmige Infiltrate	4		
4. Acidophile Degeneration	1		
5. Rote Körper	1		
6. Hydropische Degeneration	3		
7. Tropfige Entmischung	5		
8. Nekrosen	5		

THALER nimmt nun eine postnekrotische Genese hauptsächlich für die Zirrhose aus alkoholischen Fettlebern an, meint aber an anderer Stelle (116), daß diese Zirrhoseentstehung durchaus auch beim Diabetiker möglich sein könnte.

HARTROFT und RIDOUT (41) führen die Septenbildung, d.h. den zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms, auf die Kollagenisierung ausgelaufener Fettzysten zurück, wie es im Tierexperiment zu sehen ist.

Fettzysten kommen aber in diesem Ausmaß beim Menschen nicht zur Beobachtung (116).

Schließlich sollen nach POPPER und Mitarb. (90, 91) Spannungsflächen durch ungleichmäßige Verfettung des Lebergewebes auftreten, was ein Einreißen des Parenchyms zur Folge hat. Durch bindegewebige Reparation dieser Sprünge soll es dann zur Septenbildung kommen.

Somit lassen sich also vier Erklärungen für den Weg der Zirrhoseentstehung aus Fettlebern finden:

1. Primär im Periportalfeld auftretende Entzündungserscheinungen und Neubildungen von Bindegewebe dringen in das verfettete Parenchym vor und bedingen einen zirrhotischen Umbau.
2. Degeneration bzw. Nekrosen des Leberparenchyms bedingen wie bei der posthepatitischen Zirrhose einen Umbau.
3. Fettzysten kollabieren und führen damit Umbauvorgänge herbei.
4. Traumatische Veränderungen, hervorgerufen durch Spannungsflächen, verursachen die bindegewebige Reparation und somit eine Septenbildung.

Alle vier Entstehungswege müßten einer längeren Zeit bedürfen, weil die Veränderungen immer nur in relativ geringem Ausmaß vorhanden sind. Das stimmt aber auch gut mit den klinischen Beobachtungen überein, nach denen eine Fettleber Jahre bestehen muß, um in eine Leberzirrhose überzugehen.

Möglichkeiten einer Zirrhosegenese durch eine diabetische Stoffwechselstörung

Die meisten Leberzirrhosen sind in Deutschland posthepatitischen Ursprungs. Nun zeigt der Diabetiker eine vermehrte Infektanfälligkeit; erwähnt sei nur die erhöhte Tuberkulosemorbidity oder das häufige Auftreten von Furunkulosen. So meint denn KATSCH (53), daß der Diabetiker infolge seiner Grundkrankheit leichter als Stoffwechselgesunde an Virushepatitis erkranke. Auch KALK (51) führt ebenso wie OPPENHEIM (85) eine vermehrte Anfälligkeit des Zuckerkranken für das Auftreten der Virushepatitis ins Feld.

Neben der erhöhten Disposition ist oder war durch die notwendigen Blutentnahmen zur Blutzuckerbestimmung und die nicht immer gegebene sorgfältige Sterilisation des Instrumentariums zweifellos eine erhöhte Exposition des Diabetikers gegenüber der homologen Serumhepatitis vorhanden. In der Tat weisen die Statistiken eine vermehrte Virushepatitisquote der Zuckerkranken nach (siehe Tab.4).

TABELLE 4

Autor	Anzahl	Diabetiker		Nichtdiabetiker	
		Hepatitis		Hepatitis	
		Anz.	%		%
LÖFFLER (67)	142		14		2,5
WELLER (125)	153	18	11,7		2,3
DROLLER (19)			13,0		
MELLINGHOFF u. DUENSING (74)			12,5		

HAHN und SCHERER (36) geben an, daß eine Hepatitis 26mal häufiger bei Diabetikern als bei Nichtdiabetikern auftritt. Die Krankheit verläuft dabei durchschnittlich schwerer und hält länger an. Nun entwickeln 5 - 15 % aller Fälle von Virushepatitis chronische Entzündungserscheinungen der Leber (105). Würden wir voraussetzen, daß dieser Prozentsatz bei Diabetikern wie bei Nichtdiabetikern gilt, fernerhin, daß für die Zirrhose bei Diabetikern eine ausschließlich posthepatitische Genese angenommen wird, so ergibt sich eine Quote chronischer Entzündungen von 0,6 - 1,9 % bei Diabetikern, wenn man eine Erkrankungsquote von 12,5 % an Virushepatitis annimmt.

Die relativ vermehrte Hepatitishäufigkeit bei Diabetikern kann die erhöhte Zirrhosequote also allein nicht erklären.

Weitere beim Diabetes auftretende Besonderheiten sind Mikro- und Makroangiopathien. Veränderungen der kleinen Gefäße sind nicht nur auf Retina - Retinopathia diabetica - und Niere - Nephropathia diabetica - beschränkt, sondern kommen überall da vor, wo Gefäße Basalmembranen besitzen (130). BÖCK und Mitarb. (6) meinen, auf Grund des Befundes oftmaliger Leberschäden bei Diabetikern mit Retinopathie und Nephropathie eine korrespondierende Gefäßveränderung der Leber annehmen zu können, die sie als "Hepatopathia diabetica" bezeichnen wissen wollen. Nun haben aber die Lebersinusoiden keine Basalmembranen (130), weswegen Mikroangiopathien im Bereich der Leber als pathogenetisches Prinzip einer sekundären Leberschädigung durch den Diabetes nicht in Frage kommen. Veränderungen der größeren Gefäße sind zwar nicht diabetes-spezifisch, kommen aber bei Diabetikern häufiger vor, als bei Nichtdiabetikern. So lassen sich auch Makroangiopathien in den Lebern von Zuckerkranken im Verzweigungsgebiet der Arteria hepatica gelegentlich nachweisen (130). Ob ihnen eine pathogenetische Wirksamkeit in Beziehung auf die Leberzirrhose zukommt, ist zwar vorstellbar, indem es

vielleicht durch Organanaemie zur Fettleberbildung kommt, aber zweifelhaft.

Besteht eine Rückbildungsfähigkeit durch Diabetes mellitus hervorgerufener Leberveränderungen?

Das entscheidende Argument für die Kausalgenese eines Leberparenchymschadens infolge eines Diabetes wäre die Rückbildung des Leberschadens nach Behandlung bzw. Beseitigung der diabetischen Stoffwechsellage. In der Tat wird über solche Fälle in der Literatur berichtet. LEEVY und Mitarb.(61) berichten über 35 Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die als sekundäre Folge eines Diabetes aufgefaßt wurden. Nach Insulintherapie und Leberbehandlung verschwand bei 30 Patienten der pathologische Ausfall der Funktionstests. Es ist jedoch fraglich, ob die festgestellten Veränderungen Funktionsstörungen im Sinne eines schweren Leberparenchymschadens waren. Anders sind die Befunde von KALK (51) zu werten, der bioptisch verifiziert den Rückbildungsweg einer Fettzirrhose zur Fibrose im Falle einer diabetischen Fettleberzirrhose und zweier weiterer anderer Genese sah, nachdem der Diabetes im ersten Falle exakt eingestellt worden war.

Es ist anzunehmen, daß die durch den Diabetes hervorgerufenen Störungen in Einzelfällen eine Zirrhose entstehen lassen, grundsätzlich aber die Entstehung begünstigen.

Kausalkette Leberparenchymschaden - Diabetes mellitus

Leistet ein bestehender Diabetes der Entstehung eines Leberparenchymschadens einen gewissen Vorschub, so erhebt sich die Frage, ob nicht auch ein Leberschaden die Genese einer Zuckerkrankheit oder zumindest die einer praediabetischen

Stoffwechselstörung begünstigt. Entsprechende Beobachtungen bei oder nach Gallenkrankheiten wurden von BOLLER und DEIMER (7) gemacht. Erstes Symptom der praediabetischen Stoffwechsellaage ist die verminderte Glukosetoleranz. Nun ist die Leber das einzige Organ, das in der Lage ist, in größerem Umfang Glukose sowohl aufzunehmen und umgebaut zu speichern, d.h., zu assimilieren wie auch zu dissimilieren, weil nur sie die dazu notwendige Fermentbestückung (Glukose - 6 - Phosphatase) in ausreichender Menge besitzt (16). Eine Blutzuckererhöhung wird zur Norm gesenkt, indem die Leber aus Glukose Glykogen aufbaut. - Daneben erfolgt natürlich noch die Utilisation von Glukose in der Muskulatur durch die Insulinwirkung. - Zur Förderung des Glykogenaufbaus ist Insulin notwendig (16, 78, 3), wobei Insulin einen adaptativen Effekt auf den Enzymbestand der Leberzelle haben soll (16). Dafür spricht auch der Befund, daß 30 - 50 % des endogenen Insulins in der Leber zurückgehalten werden (77). Nun kommt der Leber selbst aber eine gewisse Regulationsfähigkeit des Blutzuckerspiegels zu. Mit Insulin eingestellte pankreatektomierte Hunde reagieren auf Glukosegabe mit Hyperglykaemie und reaktiver Hypoglykaemie (63, 112), bezeichnet als homöostatischer Effekt der Leber. Es kann hier keine vermehrte Sekretion von Insulin erfolgen, trotzdem wird der Blutzuckerspiegel reguliert. Zu dieser Reaktion ist die Leber erforderlich. Nach Hepatektomie kann die Regulation nicht mehr aufrecht erhalten werden. Eine schwer gestörte Leberfunktion ist zwar keiner Hepatektomie gleichzusetzen, jedoch wird auch hier der hepatogene Faktor der Blutzuckerregulation, wenn auch nicht ausfallen, so doch eingeschränkt sein.

Es bleibt als weiteres blutzuckerregulatorisches Prinzip nur noch der insuläre Apparat übrig. Das Insulin bedarf aber, um seine volle Wirksamkeit zu erreichen, einer ungestörten Leberfunktion. Nur so kann der über der Norm liegende Zuckeranteil in Glykogen umgesetzt werden. Die Wirkung des Insulins auf

die Leber als Erfolgsorgan ist wohl bei geschädigtem Leberparenchym verringert. Es verbleibt die Wirkung auf die Peripherie, welche wohl nicht ausreicht, um in einer bestimmten Zeit eine Normoglykaemie hervorzurufen, da der Muskel nicht in der Lage ist - es sei denn im Falle des Bedarfs bei Arbeit - größere Glukosemengen abzubauen. Infolgedessen ergibt sich ein "Glukosestau vor der Leber" mit verzögertem Abbau, klinisch eine verminderte Glukosetoleranz. Da nun die Insulinsekretion von der Höhe des Blutzuckerspiegels gesteuert wird, wäre bei schweren Leberschäden mit Einschränkung der Glukosetoleranz eine erhöhte Plasmainsulinaktivität als Kompensationsreaktion zu erwarten. SAMAAH und Mitarb. (100) untersuchten 6 Patienten mit Lebererkrankungen und fanden in der Tat eine Erhöhung für die "typische insulinähnliche Aktivität" (typical Insulin - like - Activity) nach Glukosegabe, wobei ohne Glukosebelastung vorher normale Werte für die typische ILA (Insulin - like - Activity) und erniedrigte Werte für die atypische ILA gefunden werden.

Während also die verminderte Glukosetoleranz als Folge der Leberinsuffizienz auftritt, wäre es denkbar, daß als kompensatorisches Moment eine vermehrte Insulinsekretion des Pankreas erfolgt. Bei erblicher Veranlagung oder vorausgegangener Schädigung des Pankreas könnte ein Diabetes hierdurch früher in Erscheinung treten.

Die Beobachtung, daß bei fortgeschrittenen Zirrhosen gelegentlich hypoglykaemische Zustände auftreten - Literatur bei GRAFE (31) - widerspricht dem oben gesagten durchaus nicht. Vielmehr ist hier anzunehmen, daß die geschädigte glykogenverarmte Leber nicht mehr in der Lage ist, das erforderliche Gleichgewicht Glykogen - Blutzucker aufrecht zu erhalten.

Es soll unter physiologischen Verhältnissen von der Leber ein hypothetischer Faktor gebildet werden, der eine Utilisa-

tion von Zucker und Insulin in der Peripherie bewirkt (25). Ob dieser Faktor mit dem von der Leber gebildeten Proteinkörper identisch ist, der freies in gebundenes Insulin überführt, ist unbekannt. Bei einem Leberschaden kann angenommen werden, daß dieser Faktor in unzureichender Menge synthetisiert wird. Die Folge wäre eine gestörte periphere Zuckerutilisation, die sekundär zum Kompensationshyperinsulinismus führen könnte und rückwirkend bei entsprechend vorbelasteten Patienten eine Insuffizienz des Inselorgans in Erscheinung treten lassen kann.

Der von der Leber gebildete Eiweißanteil, der freies, wirksames in gebundenes Insulin, eine "Depot-Form", überführt, kann theoretisch ebenfalls in die Genese eines diabetischen Syndroms eingreifen.

Die Produktion des insulinbindenden Faktors ist in Folge des Leberschadens vermindert. Zur Aufrechterhaltung der Regulation müßte also häufiger der gesamte insuläre Apparat in Bewegung gesetzt werden, da jetzt die Normoglykaemie nur durch schneller und besser wirkendes freies Insulin aufrechterhalten wird. Das könnte aber länger dauernde Ausbalancierungsvorgänge nach sich ziehen, die u.U. eine allmählich einsetzende Insuffizienz des Inselorgans zur Folge haben könnten.

Im Verlauf einer länger dauernden Leberzirrhose kommt es häufig zur sekundären Siderose, Worauf diese zurückzuführen ist, blieb bisher ungeklärt. Oft generalisiert, kann diese eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse bedingen, die klinisch als Diabetes erscheint. Es würde dies der Diabetesgenese bei primärer Siderophilie entsprechen (siehe S. 22). Der Diabetes dieser Entstehungsart ist seiner Natur nach auf eine anatomische Pankreasschädigung zurückzuführen, während die oben beschriebenen spekulativen Formen mehr auf einer funktionellen Überbelastung und nachfolgender Schädigung beruhen.

Eine sekundäre Beeinträchtigung der Bauchspeicheldrüsenfunktion scheint auch bei Pfortaderhochdruck und ausgebildeten Anastomosen möglich zu sein. Aus dem internistischen Zahlenmaterial ergeben sich fast gleiche Prozentsätze der Glukoseintoleranz sowohl für die aktive als auch für die Zirrhose mit Pfortaderhochdruck (s.o.). Die fortgeschrittene portale Hypertension im chirurgischen Krankengut weist eine höhere Diabetesquote auf. -

Wir sahen die postoperative Manifestation eines praeoperativ latenten Diabetes in 4 von 8 Fällen nach porto-cavaler Anastomose bzw. Splenektomie. In einem weiteren Fall stellte sich drei Jahre nach der Shunt-Operation ein Diabetes ein. Die Umleitung des gesamten Pfortaderblutes um die Leber bedingt infolge des erhöhten Zuckergehalts eine Hyperglykämie im großen Kreislauf. Da nun die Insulinsekretion durch die Höhe des Blutzuckerspiegels gesteuert wird, wäre auch hier eine sekundäre Pankreasinsuffizienz nicht unwahrscheinlich, wenn eine entsprechende genetische Vorbelastung gegeben ist. Des weiteren kommt hier das Fehlen des insulinbindenden Faktors in Betracht. Das Gesamtvolumen des Pankreasinsulins erscheint durch die Umleitung als freies Insulin im großen Kreislauf, was der Ingangsetzung des oben beschriebenen Mechanismus die Bahn bereiten könnte.

In dem von uns beobachteten Fall der postoperativen Entwicklung einer Zuckerkrankheit war eine familiäre Belastung vorhanden - die Mutter des Patienten bekam 63jährig einen Diabetes -. Die Annahme, daß die operativ veränderten Blutstromverhältnisse zur frühzeitigen Manifestation bei schon vorhandener erblicher Disposition geführt haben, ist nahelegend.

Der "hepatogene Diabetes", die durch Leberinsuffizienz hervorgerufene diabetische Stoffwechselstörung, sollte durch eine Lebertherapie behoben werden können, jedenfalls, solan-

ge sie nur von der Leber ausgeht und nicht etwa ein pankreatopriver Diabetes entstanden ist. Auch über derartige Heilungserfolge wird berichtet. LEEVY und Mitarb. (61) sahen den Rückgang von Hyperglykaemie und Glukosurie bei 11 Patienten unter einer Lebertherapie ohne Antidiabetika. Bei diesen Patienten konnten die diabetischen Symptome also ohne weiteres auf den Leberschaden bezogen werden. Ist jedoch erst einmal eine Pankreasschädigung eingetreten, so ist diese wohl schwer ausgleichbar. Nach den oben ausgeführten Überlegungen wäre es möglich, daß der "Leberdiabetes" nach längerem Bestehen in einen sekundären Pankreasdiabetes übergeht, dessen Beseitigung nicht mehr möglich ist.

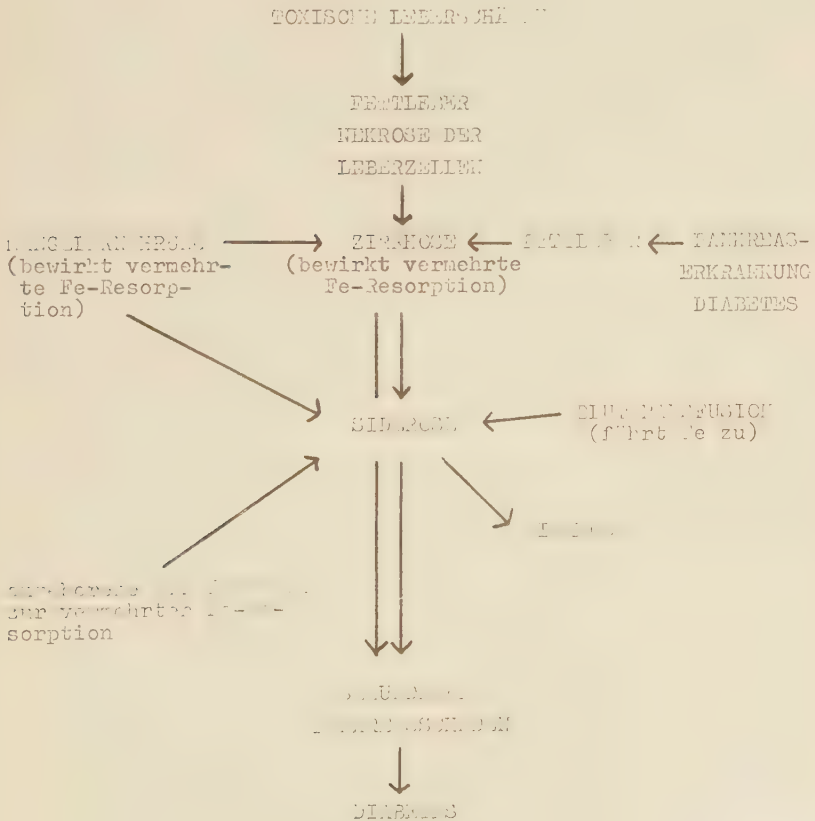
Unabhängige Genese beider Erkrankungen

Das typische Beispiel der unabhängigen Entstehung von Diabetes und Leberparenchymschaden durch Einwirkung derselben Noxe stellt die Haemochromatose, die primäre durch Veranlagung zur Eisenspeicherung bedingte Form der Siderophilie, dar. Durch gleichzeitige Schädigung von Leber und Pankreas entwickeln sich neben Hepatitis und Zirrhose chronische Pankreatitis und Pankreassklerose mit hieraus resultierendem Diabetes mellitus.

Dem Hepatitisvirus soll nicht nur eine Affinität zum Lebergewebe, sondern auch eine solche zum Pankreas zukommen. Man erklärt das dadurch, daß diese beiden Organe den größten Eiweißumsatz im Körper haben und somit den Viren gute Lebensbedingungen bieten. Über die Häufigkeit der Pankreasbeteiligung herrscht jedoch Unklarheit. Von einigen Autoren (45 u.a.), als obligatorisch bezeichnet, glauben andere (17 u.a.), in ihr ein seltenes Ereignis sehen zu können. Da jedoch im Rahmen einer Virushepatitis die Symptomatik von Seiten der Leber stark überwiegt, ist diese Frage wohl

Schema der Abhängigkeit von Diabetes, Zirrhose und Siderose

(modifiziert nach KALK (49))



nicht hinreichend geklärt. Inwieweit eine Schädigung des insulären Organs eintritt, ist jedenfalls fraglich, wenn auch mit der Möglichkeit gerechnet werden muß.

Gleichzeitige Schädigung von Leber und Pankreas sind vor allen Dingen bei Kwashiorkor, einer Erkrankung infolge von Eiweißmangel bei gleichzeitigem Überangebot von kohlehydratreicher Nahrung, bekannt. Das Krankheitsbild entspricht dem in der Pädiatrie bekannten Mehlnährschaden. Obwohl eine Atrophie des exkretorischen Bauchspeicheldrüsenanteils zu beobachten ist, erfolgt keine Schädigung des Inselorgans. Theoretisch wäre eine solche aber durchaus möglich, zumal da die kohlehydratreiche Ernährung eine vermehrte Insulinproduktion erfordert. - Allerdings tritt die Erkrankung vornehmlich bei Säuglingen und Kleinkindern auf, bei denen eine altersbedingte "Abnutzung" des Inselapparates noch nicht gegeben ist. Inwieweit aber eine solche durch die Erkrankung erfolgt und damit bei genetischer Veranlagung zu einem Schritt in Richtung der Diabetesmanifestation wird, ist vorläufig unbekannt.

Wenn auch die Entstehung eines Diabetes mellitus auf Grund eines der beschriebenen Mechanismen ungewiß ist, so steigt die Wahrscheinlichkeit doch, wenn mehrere gleichsinnig wirkende Prinzipien zeitlich zusammentreffen.

Die Bedeutung der Koinzidenz von Leberzirrhose und Diabetes mellitus für operative Eingriffe

Leberparenchymschaden und Diabetes stellen jedes für sich eine Komplikation dar, die bereits bei sonst normaler Funktion die Regulationsbreite des Körpers, d.h. seine Möglichkeit der Angleichung an verschiedene Lebenssituationen (Stress, Arbeit, Ernährung etc.) erheblich einschränkt, wenn nicht therapeutisch Abhilfe geschaffen wird. Bei Zusammenreffen beider Erkrankungen muß diese Gesamtanpassungsbreite weiter eingeschränkt werden. Bei Hinzutreten einer zusätzlichen Noxe, wie z.B. einer Operation, ist eine vorherige weitgehende Regulation beider Stoffwechselstörungen lebensnotwendig.

Operationsindikation bei Leberzirrhose, Operationsindikation bei Diabetes mellitus

Ganz allgemein gelten für den chirurgischen Eingriff am diabetischen Organismus die seit 20 Jahren bewährten Grundsätze von CONSTAM (14).

1. Im Coma diabeticum darf nicht operiert werden.
2. Der richtig eingestellte Diabetiker steht unter der gleichen Indikation wie der Stoffwechselgesunde.
3. Eine Operation ohne strenge prae-, intra- und postoperative Stoffwechselführung ist ein Kunstfehler.

Die Indikation zum chirurgischen Eingreifen sollte beim Diabetiker jedoch eher großzügig als engherzig gestellt werden. Operiert werden sollte, bevor ein durch Komplikationen verschlechterter Gesundheitszustand vorliegt, da das Operationsrisiko nach Eintreten der Komplikationen excessiv größer ist (107, 120, 119).

Diese Maßgabe gilt insbesondere für Eingriffe, die auf Wiederherstellung einer für den Diabetiker so wichtigen unge-

störten Nahrungsaufnahme abzielen (Ulcusresection, Cholecystektomie etc.).

Die chirurgische Behandlung des Pfortaderhochdrucks ist ihrem Wesen nach ein Eingriff, der die akute lebensbedrohliche Blutung aus dem oberen Magen-Darmtrakt verhindern soll. Dabei kann die Grundkrankheit, meist eine Leberzirrhose, nicht gebessert werden. Im Gegenteil führen die Operationsbelastung und der damit verbundene Stress nicht selten zu einer temporären Verschlechterung der Leberfunktion. Dies ist bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen. Grundsätzlich ist die Indikation zum chirurgischen Eingreifen wegen der schlechten Prognose der Oesophagus- bzw. Magenvarizenblutung dann gegeben, wenn Blutungen dieser Art schon stattgefunden haben (34).

Für die chirurgische Behandlung des Pfortaderhochdrucks bei Leberzirrhose wurde folgendes Indikationsschema (34) aufgestellt:

I. Für Anastomosenoperation gut geeignet:

- a) Narbenleber
- b) inaktive und kompensierte auch posthepatitische Zirrhose mit guter Funktion
- c) Mischformen - Narbenleber und Zirrhose - falls Leberfunktion ausreichend

II. Relative Indikation:

- a) Blutende Varizen bei intern beeinflussbarem Ascites
- b) bei mehrfachen Blutungen, bei leichter Dekompensation und Ikterus

III. Kontraindikationen gegen Anastomosenoperation:

- a) Progrediente und aktive Zirrhose
- b) Dekompensierte Zirrhose mit starkem Ascites, deutlich sichtbarem Kollateralkreislauf und erheblich beeinträchtigter Leberfunktion

Es fragt sich nun, ob die diabetische Stoffwechselstörung eine Kontraindikation für die Operation eines Leberzirrhotikers darstellt.

Eine zusätzliche Leberfunktionseinschränkung durch die Zuckerkrankheit scheint nicht gegeben, sofern man den durch den Leberschaden nur noch teilweise intakten hepatogenen Blutzuckerregulationsmechanismus kompensieren kann. Das ist aber ohne weiteres durch Insulin möglich.

Die notwendige Diät des Diabetikers, eiweißreich, fettarm und relativ kohlehydratreich bei entsprechender Insulindosis, kann auch zwanglos der an pflanzlichem und Milcheiweiß-reichen, fettarmen Diät des Leberzirrhosekranken angeglichen werden. - Die oben bereits besprochenen Angiopathien bei Diabetikern sind selbstverständlich wie bei allen Zuckerkranken, die einer Operation unterzogen werden müssen, zu berücksichtigen. Die bei Zuckerkranken nicht seltene Makroangiopathie engt die Operationsindikation bei allen chirurgischen Eingriffen ein, nicht nur bei Shunt-Operationen.

Interessanterweise stellten ZSCHOCH und MOHNIKE (130) die Arbeitstheorie auf, daß bei Diabetikern mit Leberzirrhose der Nachschub von zuckerhaltigen Eiweißen durch die geschädigte Leber nicht mehr möglich ist, wodurch mikroangiopathische Veränderungen verhindert werden bzw. der Prozeß zum Stillstand kommt.

Die Indikation zur Anastomosenoperation bei Pfortaderdruck, wie auch zu allen anderen Operationen bei der Kombination von Leberzirrhose und Diabetes, kann gestellt werden, wenn Diabetes und Leberzirrhose kompensiert sind. Ein potenzierendes Moment kommt nicht in Betracht. Dieses läßt sich an Hand der durchgeführten Operationen belegen.

Operationsergebnisse

In der Zeit von 1953 bis 1965 wurden 25 operative Eingriffe bei Zirrhosekranken mit Diabetes vorgenommen. Die Art der Operation ist der Tabelle 5 zu entnehmen.

TABELLE 5

Art der Operation	Anzahl der Fälle	Verstorben			Über- lebens- zeit	Todesursache
		vor Entlassung	nach Entlassung	ge- samt		
Porto-cavale Anastomose	16	2	4	6	14 Tg	Kreislaufver- sagen und coma hepaticum
					5 Tg	Kreislaufver- sagen
					2 1/2 Mo.	Lebernekrosen
					5 Mo.	akutes Leber- versagen
					2 Jahre	Lebercoma
					2 1/4 J.	Verblutung aus Ulcus duodeni

Splenektomie	4	1		1	15 Tage	akutes Kreis- laufversagen

Porto-cavale Anastomose u. Splenektomie	1	1		1	1 Tag	akutes Kreis- laufversagen

Andere Operationen (Probelap; Gallen- gangsrevision; Coecalphlegmone; Furunkelincision)	4	1	1	2	3 Jahre	Lebercoma, Anaemie, Pneumonie
					1 Tag	diffuse Peri- tonitis, Kreislaufver- sagen bei Coe- calphlegmone

Die unmittelbare Operationsmortalität (Gesamtzeit der Hospitalisierung) beträgt für die porto-cavale Anastomose bei Leberzirrhose und Diabetes 12,5 %. Die Todesursachenstatistik zeigt, daß in keinem Fall die diabetische Stoffwechselstörung unmittelbare Todesursache war (siehe Tab.5). Der Sinn des Eingriffs, die Verhinderung der akuten lebensbedrohlichen Oesophagusvarizenblutung ist, wie die Statistik ausweist, erreicht worden. In keinem Fall erlagen Patienten einer Rezidivblutung sondern in 3 Fällen dem Grundleiden, in einem weiteren einer extrahepatischen Krankheit und in den beiden letzten der Kreislaufbelastung. Die Operationsletalität liegt im allgemein für porto-cavale Anastomosen angegebenen Bereich. (GÜTGEMANN und Mitarb. 1959 (34) 10 %, LINTON 1951 (66) bei schlechter Leberfunktion 37 %, MIKKELSEN und Mitarb. 1962 (79) 14 % (12 % bei elektiven porto-cavalen Anastomosen und 32 % bei Notoperationen).

Die Letalität für andere Eingriffe zu berechnen, ist wegen der geringen Fallzahl wenig sinnvoll. Aber auch bei diesen Todesfällen kam der Diabetes kausalgenetisch nicht in Betracht.

Das Verhalten des Diabetes mellitus kann durch die Operation verändert werden. Die Einstellung des Diabetes sowie sein postoperatives Verhalten, dargestellt am Insulinbedarf an bestimmten Stichtagen bei allen Operierten, zeigt die Tabelle 6. Hinzugefügt sind 9 Fälle, die in der akuten Oesophagusvarizenblutung aufgenommen wurden, also einer besonderen Belastung ausgesetzt waren. - Die Zuckerkrankheit ist nach unseren Beobachtungen keine Kontraindikation zur porto-cavalen Anastomose beim Leberzirrhosekranken. Eine gute Diabeteseseinstellung vor der Operation ist die Voraussetzung für den Erfolg des Eingriffs. Dabei ist die von internistischer Seite geforderte praeoperative Umstellung auf Altinsulin (49) nach den Erfahrungen der chirurgischen Universitätsklinik Bonn nicht unbedingt notwendig. In der Regel

genügt es, den Diabetes genau einzustellen. Am Operationstag soll der Patient mit einem gewissen Zuckervorrat in die Operation hineingehen. Für am günstigsten wird ein Blutzuckergehalt von 150 - 200 mg % gehalten. Erstreckt sich der Eingriff über längere Zeit, so ist eine intraoperative Kohlehydratzufuhr mit gleichzeitiger Insulingabe zweckmäßig. Es wird jetzt nur noch Altinsulin verwendet, das der Zuckertlösung beigegeben werden kann. Eine Hypoglykaemie soll unter allen Umständen vermieden werden.

In der postoperativen Phase erfolgt die Blutzuckerkontrolle in der Routine 3 mal täglich. Auch jetzt sollen Blutzuckerwerte von 150 mg % nicht unterschritten werden. Die Insulindosis richtet sich nach dem Blutzuckerwert und der Zuckerausscheidung im 24-Std.-Urin. - 1 IE Insulin pro 2 g Harnzucker -. Die Kohlehydratzufuhr erfolgt am günstigsten als Laevuloseinfusion in 5 oder 10 %iger Lösung. Hinzugegeben werden Vitamine in hoher Dosis nach den Richtlinien der Zirrhosebehandlung. Die Flüssigkeitszufuhr richtet sich nach Ausfuhr und Haematokritwert, da postoperativ erhebliche Flüssigkeitsverluste auftreten. Der Ausgleich des Elektrolythaushalts bedarf besonderer Aufmerksamkeit, wie allgemein bei Leberkranken. Hierbei wird am sichersten nach den allgemein gültigen Richtlinien verfahren (11, 12, 37).

Nach Einsetzen der Darmfunktion wird schnellstens auf orale Ernährung umgeschaltet, da der postoperativ erhöhte Kalorienbedarf durch alleinige Zuckerinfusionen nicht gedeckt werden kann, Aminosäuregemische beim Zirrhosekranken in der postoperativen Phase aber vermieden werden müssen. Jetzt kann auch die langsame Umstellung von Altinsulin auf ein Depotpräparat erfolgen. In der Regel wird dies am 8. bis 16. Tag post operationem möglich sein. Zweckmäßig gibt man als Basistherapeuticum Depotinsulin und gleicht die stärkeren Blutzuckerschwankungen durch Altinsulin aus.

TABELLE 6

Fall Nr.	Art der Operation	P r a e o p e r a t i v				P o s t	
		kein Diabe- tes	laten- ter Di- abetes	oral behan- delter Diabe- tes	Insu- lin (I.E.)	kein Diabe- tes	laten- ter Di- abetes
PcA 168	PcA ¹⁾			+			
PcA 153	PcA		+				+
PcA 86	PcA				24		
PcA 69	PcA				40		
PcA 136	PcA				40		
PcA 144	PcA		+				
PcA 44	PcA	+				+	
PcA 108	PcA				36		
PcA 8	PcA				20		
PcA 117	PcA		+				+
PcA 156	PcA				12		
PcA 116	PcA		+				+
PcA 154	PcA und Splenektomie		+				+
PcA 42	PcA		+				
975/61	Splenektomie				35		
2238/61	Splenektomie				25		
291/57	Splenektomie		+				
1911/60	Splenektomie				20		
2155/62	Gallengangs- revision				24		
952/55	Furunkel- incision				20		

o p e r a t i v													weit nach Operation
I n s u l i n (I.E.)													Insu- lin oral (I.E.)
Op	1.	2.	3.	4.	6.	8.	14.	20.	30.	(Tg)	Entlassung		
10	40	30	20	10	90	70	30	2	Tbl.Invenol	2	Tbl.Invenol		
35	40	25	24	24	24	24	24	-	-		24 I.E.Insulin	36/16	
45	50	40	40	40	40	40	30	40	-		40 I.E.Insulin		
80	40	70	100	50	60	40	-	-	-		40 I.E.Insulin		
-	70	30	60	50	20	20	40	24	-		24 I.E.Insulin		
													+
20	100	20	70	70	40	40	40	-	-		40 I.E.Insulin	50	
20	25	-	20	40	40	40	20	20	-		20 I.E.Insulin	16	
20	20	25	40	40	35	* ³⁾							
-	-	-	-	-	-	-	-	20	20		20 I.E.Insulin		
15	40	40	20	20	50	35	35	35	35		25 I.E.Insulin		
15	30	30	25	25	-	-	-	-	-		25 I.E.Insulin		
-	-	-	-	-	10	15	15	15	-		15 I.E.Insulin		
-	20	-	10	10	20	-	20		*				
30	15	15	15	-	-	-	24				24 I.E.Insulin	24	
40	50	60	40	50	50	50	40				40 I.E.Insulin		

TABELLE 6

Fall Nr.	Art der Operation	P r a e o p e r a t i v				P o s t	
		kein Diabe- tes	laten- ter Di- abetes	oral behan- delter Diabe- tes	Insu- lin (I.E.)	kein Diabe- tes	laten- ter Di- abetes
4607/53	Probelap.				20		
1446/63	Probelap.				?		
2159/62	Blutung ²⁾				?		
1429/59	Blutung				?		
477/60	Blutung				80		
954/64	Blutung				?		
884/65	Blutung			+			
1737/65	Blutung				?		
2781/64	Blutung				?		
2266/65	Blutung				40		
2532/65	Blutung			+			
PcA 221	PcA				40		
PcA 194	PcA			+			
PcA 182	PcA				56		
PcA 222	PcA		+				
444/65	Talma'sche Operation	+				+	

1) PcA = Porto-cavale Anastomose

2) Blutung = akute Ösophagusvarizenblutung; bei dieser sind die Insulinwerte bei und nach Aufnahme angegeben.

3) * = verstorben

o p e r a t i v											weit nach Operation	
I n s u l i n (I.E.)											Insu- lin oral	
Op	1.	2.	3.	4.	6.	8.	14.	20.	30.	(Tg)	Entlassung	(I.E.)
40	20	-	-	-	-	20	-				20 I.E.Insulin	
20	*											
40	130	40	35	20	*							
70	*											
90	*											
32	*											
-	28	*										
-	30	40	80	60	66	60	50	*				
36	97	36	52	36	36	86	36	-	-		32 I.E.Insulin	
52	40	20	20	36	30	44	*					
-	-	-	-	-	-	-	-	20	32		30 I.E.Insulin	40
12	42	16	10	10	40	70	80	60			40 I.E.Insulin	
-	-	-	-	-	-	1	Tbl.Nadisan				2,5 Tbl.Nadisan	
10	22	32	22	30	-	12	-	*				
-	-	-	-	-	20	30	30	24			24 I.E.Insulin	

Diät

In 3 Fällen mit porto-cavaler Anastomose und einem weiteren mit Splenektomie erfolgte postoperativ die Manifestation eines vorher latenten Diabetes. In einem Falle wurde 3 Jahre nach der Shunt-Operation ein Diabetes neu entdeckt, in einem weiteren das Auftreten eines leichten diätetisch einstellbaren Diabetes nach Talma'scher Operation beobachtet. Der mögliche Kausalzusammenhang wurde oben bereits dargestellt. - In aller Regel zeigen praeoperativ gut eingestellte Diabetiker postoperativ einen temporär gesteigerten Insulinbedarf, wie aus der Tabelle 6 zu entnehmen. Oft können dabei größere Schwankungen auftreten. Dieselben Schwankungen finden sich auch im Zustand der akuten Varizenblutung. In zwei Fällen war der Insulinbedarf bei der Entlassung größer als praeoperativ, abgesehen von den Patienten mit Manifestation eines vorher latenten Diabetes. Auch hierfür könnte als Erklärung die Umleitung des Pfortaderblutes um die Leber herangezogen werden. In einem Fall war jedoch der Insulinbedarf nach der Operation zurückgegangen. Bei allen weiteren Patienten blieb er gleich.

Über die 9 in der akuten Varizenblutung aufgenommenen Patienten kann sehr wenig ausgesagt werden. Es handelte sich hier um ausgesprochene Notaufnahmen. Ein Patient hatte bei der Aufnahme einen Blutzuckergehalt von 402 mg %. Es fand sich ein Leberfoetor bei gleichzeitigem Azetongeruch. Es ist anzunehmen, daß neben der Blutung und dem Zerfall von Lebergewebe, als dessen Ausdruck der Leberfoetor gilt, auch noch ein diabetisches Coma oder Praecoma bestand. Der Patient verstarb bald nach der Einlieferung. Der Diabetes stellte hier eine ernsthafte Komplikation dar. Der zweite Blutungsfall ist dem ersteren ähnlich. Bei der Aufnahme fanden sich über 500 mg % Zucker im Blut. Der Kranke verstarb am Folgetag im Lebercoma. Der dritte Patient schließlich verstarb am 4. Tag an seiner unstillbaren Varizenblutung. Einzelheiten sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

TABELLE 7: Todesursachen und Überlebenszeit bei akuter Oesophagusvarizenblutung bei Pfortaderhochdruck, Leberzirrhose und Diabetes

Fall Nr.	Überlebens- zeit	Todesursache
2159/62	4 Tg	Unstillbare Varizenblutung
1429/59	0 Tg	Unstillbare Varizenblutung
477/60	1 Tg	Lebercoma u. Coma diabeticum
954/64	1 Tg	Lebercoma
884/65	2 Tg	Unstillbare Varizenblutung
1737/65	15 Tg	Lebercoma
2781/64	entlassen	
2266/65	13 Tg	Unstillbare Varizenblutung
2532/65	entlassen	

Zusammenfassung

Festzustellen ist, daß ein latenter Diabetes bei Leberzirrhose sowohl nach einer porto-cavalen Anastomosenoperation wie auch nach Splenektomie manifest werden kann, daß der Insulinbedarf in manchen Fällen ansteigt, und daß ein Diabetes nach längerem Bestehen des porto-cavalen Shunt wohl unabhängig von diesem auch nach Jahren auftreten kann. Ob gerade die chirurgische Behandlung des Pfortaderhochdrucks zur Manifestationsursache werden kann, läßt sich nicht entscheiden, da die Zahlen zu klein sind. Ein Anhalt hierfür fand sich nicht.

Da die Indikation zur Anastomosenoperation einen vitalen Charakter trägt, kann die spätere Manifestation eines Diabetes oder der mögliche erhöhte Insulinbedarf nicht als Moment der Einengung gesehen werden.

Abschließende Betrachtung

Das gehäufte Auftreten von Diabetes mellitus wird sowohl im chirurgischen wie auch im internistischen Krankengut deutlich. Von 646 Leberzirrhosekranken eines chirurgischen Krankengutes hatten 50 zusätzlich eine diabetische Stoffwechselstörung, entsprechend 7,7 %. Dabei zeigt sich, daß die Kohlehydratstoffwechselstörung bei den schweren Fällen mit portaler Hypertension gehäuft auftritt. Im internistischen Krankengut lag der Prozentsatz bei 5,3 % der Leberzirrhosekranken mit Pfortaderhochdruck.

Glukoseintoleranz findet sich aber auch bei allen anderen Lebererkrankungen mit einem Schwerpunkt bei den verschiedenen Zirrhoseformen.

Hierbei neigen aktive Prozesse und Zirrhosen mit Pfortaderhochdruck mehr zur Intoleranz als inaktive, während der Insulinbedarf keine Beziehung zur Schwere des Leberschadens erkennen läßt.

Für den chirurgischen Eingriff bei bestehender Leberzirrhose stellt der Diabetes an sich keine Kontraindikation dar. Seine Komplikationen schränken die Indikation in dem Maße ein, wie sie das auch beim Organismus ohne Zirrhose tun.

Die Operationsletalität bei Leberzirrhosekranken wird durch einen bestehenden Diabetes nicht beeinflusst, sie betrug 12,5 %.

Die diabetische Stoffwechselstörung ist bei Leberzirrhose häufiger anzutreffen, sie beeinflusst die Indikation zum chirurgischen Eingreifen aber nur indirekt durch sie selbst betreffende Komplikationen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Antoniadès, A.N., Gunderson, K., Beigelmann, P.M., Pyte, M.M., Bongas, J.A.
Diabetes II, 11:261, zit. nach (115)
- 2) Bässler, K.H. Physiologisch chemische Grundlagen der parenteralen Ernährung
Münch.med.Wschr. 35: 1698, 1963
- 3) Bearn, A.G., Billing, B.H., Sherlock, S.H.
Hepatic glucose output and hepatic insulin sensitivity in Diabetes mellitus, Lancet 2: 698, 1951
- 4) Becker, Th. Die Cholecystopathie beim Diabetes mellitus
Arch.klin.Chir. 295: 268, 1960
- 5) Bloodworth, J.M.B. jr. Diabetes mellitus and cirrhosis of the liver
Arch.int.Med. 108: 695, 1961
- 6) Böck, J., Greif, St. u. Moro, E.
Untersuchungen über die Leberfunktion bei Diabetikern mit Retinopathie und Proteinurie
Wien.klin.Wschr. 49: 932, 1952
- 7) Boller, R. u. Deimer, E. Die Außenseiter der Cholecystektomie
Internist 8: 424, 1962
- 8) Brown, H. Amer.J.med.Sci. 218: 540, 1949
zit. nach (90)
- 9) Brühl, W. Falsche Ergebnisse der Leberfunktionsproben bei bioptisch Lebergesunden
Münch.med.Wschr. 6: 286, 1963
- 10) Card, W.J. Modern Trends in Gastroenterology 3
London, Butterworth 1961

- 11) Carstensen, E. Die praktische Handhabung der Überwachung des postoperativen Wasser- und Elektrolytstoffwechsels
Chirurg, 1: 7, 1960
- 12) Carstensen, E., Scheibe, O. Der Elektrolythaushalt Operierter
Dtsch.med.Wschr. 8: 394, 1962
- 13) Chaikoff, J.L., Eichhorn, K.B., Connor, C.L., Entenman, C. Amer.J.Path. 19:9, 1943, zit. nach (40)
- 14) Constam zit. nach (80)
- 15) Crombie, D.L. The diabetic Syndrom, a hypothetical Model
The Lancet, 7334: 627, 1964
- 16) Creutzfeldt, W. Zur Theorie des Diabetis mellitus
Med.Klin. 2: 41, 1963
- 17) Creutzfeldt, W., Widmann, R. Untersuchungen über die Funktion des exokrinen Pankreas bei Leber- und Gallenwegserkrankungen mit Hilfe des Mecholyt-Athertests
Klin.Wschr. 35: 968, 1956
- 18) Dittrich, H., Seifert, E. Zur Ätiologie und Prognose der Fettleber
Schweiz.med.Wschr. 28: 990, 1963
- 19) Droller, H. An outbreak of Hepatitis in a Diabetic Clinic
Brit.med.Journ. 623, 1945, zit. nach (78)
- 20) Eger, W., Fichtner, H.J., Nassr-Esfahani, H. Über die Zunahme der Leberzirrhose als Maßstab der Zunahme von Leberkrankheiten
Med.Welt 50: 1259, 1962
- 21) Falta, W. Die Zuckerkrankheit
Urban & Schwarzenberg, Berlin, Wien 1936
- 22) Falta, W. Leber und Diabetes
Med.Klin. 31: 1157, 1935

- 23) Feldman, M., Feldman, M. jr.
Diabetes
N.Y. 3: 305, 1954, zit.nach (87)
- 24) Fischer, R. u. Petri, H.
Postoperative N₂-Bilanz und ihre
Beeinflussung durch Anabolika
Med.Welt 32: 1591, 1963
- 25) Forsgren
Die Gewichtsrelationen der Leber
und die Assimilationskapazität beim
Menschen
SN.Lärkartidn. 1949, 343, zit.
nach (77)
- 26) Frankel, J.J., Asbury, C.E.jr., Baker, L.A.
Hepatic Insufficiency and Cirrho-
sis in Diabetes mellitus
Arch.int.Med. 86: 376, 1950
- 27) Franken, F.H.
Hormonelle Beeinflussung des Salz-
und Wasserhaushalts
Dtsch.med.Wschr. 40: 1945, 1963
- 28) Frankhauser, S.
Zur Pathophysiologie des Diabetes
Schweiz.med.Wschr. 14: 515, 1963
- 29) Glatzel, H.
Parenterale Ernährung
Ergebn.inn.Med.und Kinderheilk. 6:
523, 1955
- 30) Grafe, E.
Die gegenwärtige Auffassung von
der Pathogenese des menschlichen
Diabetes mellitus
Münch.med.Wschr. 33: 1639, 1951
- 31) Grafe, E.
Ernährungs- und Stoffwechselkrank-
heiten und ihre Behandlung
Berlin-Göttingen-Heidelberg,
Springer 1958
- 32) Gros, H.
in: Wildhirt, E., Fortschritte der
Gastroenterologie
München-Berlin, Urban & Schwarzen-
berg 1960
- 33) Gros, H. u. Herzog, W. Die chronische Hepatitis
Münch.med.Wschr. 1:20, 1963

- 34) Gütgemann, A., Hennrich, G. u. Schreiber, H.W.
Die chirurgische Behandlung des
Pfortaderhochdrucks und ihre
Spätergebnisse
Dtsch.med.Wschr. 35: 1505, 1959
- 35) Gütgemann, A., Schreiber, H.W.
Die große Magenblutung
Med.Klin. 13: 507, 1961
- 36) Hahn, H., Scherer, E.
Hepatitis bei Diabetes mellitus
Dtsch.Zschr. Verdauungskr. 11: 22,
1951
- 37) Hamperl, H.
Lehrbuch der allgemeinen Patholo-
gie und pathologischen Anatomie,
Springer 1960, S.507
- 38) Hamperl, H.
Über eigentümliche kreislaufbe-
dingte Leberveränderungen
Schweiz.Z.allg.Path. 13: 65, 1950
zit. nach (117)
- 39) Hanf-Dressler, H.
Leberschäden bei Diabetes und hepa-
togene Kohlehydratstoffwechsel-
störungen
Münch.med.Wschr. 27: 1376, 1963
- 40) Hartmann, F.
in: Wildhirt, E., Fortschritte
der Gastroenterologie
München-Berlin, Urban & Schwarzen-
berg 1960
- 41) Hartroft, W.S., Ridout, J.H.
Amer.J.Path. 27: 951, 1951, zit.
nach (116)
- 42) Hearn, G.W., Paton, A.
Development of Diabetes mellitus
after portocaval Anastomosis
Brit.med.J. 2: 96, 1963
- 43) Heiberg, K.A.
Die Krankheiten des Pankreas
Bergmann, Wiesbaden 1914
- 44) Hoff, F.
Klinische Physiologie und Patholo-
gie
Stuttgart, Georg Thieme 1962
- 45) Holle, G.
Pathologische Anatomie der Bezie-
hungen zwischen Leber und Pankreas
Acta hepatosplen.6: 125, 204, 1959

- 46) Jaques, W.E. New Engl.J.Med. 249: 442, 1953,
zit. nach (90)
- 47) Joslin, E.P., Root, H.F., White, P., Bailey, C.C.
The Treatment of Diabetes Mellitus
Philadelphia, Lea & Febiger 1947
- 48) Joslin, E.P. zit. nach (100)
- 49) Kalk, H. Zirrhose und Narbenleber
Stuttgart, Ferd.Enke Verlag, 1954
- 50) Kalk, H. Über die Fettleber des Menschen
mit besonderer Berücksichtigung
des Diabetes
Schweiz.med.Wschr. 43: 1117, 1959
- 51) Kalk, H. Über die Beziehungen von Fett-
leber und Diabetes
Dtsch.med.Wschr. 84: 1898, 1959
- 52) Katsch, G. Über den sekundären Diabetes nach
Cholecystopathie
Dtsch.med.Wschr. 36: 1508, 1928
- 53) Katsch, G. Diabetes und Hepatitis
Med.Klin. 6: 243, 1958
- 54) Kautzsch, E. Leberbefunde bei Diabetes melli-
tus
Med.Mschr. 4: 232, 1963
- 55) Knauff, H.G. Das coma hepaticum und seine Be-
handlung
Münch.med.Wschr. 1: 27, 1963
- 56) Knorre, D. Zur Frage der entzündlichen Genese
der akuten Pankreasnekrose
Münch.med.Wschr. 5: 204, 1964
- 57) Koch, H. Diabetes bei schweren chirurgi-
schen Komplikationen
Arch.klin.Chir. 295: 270, 1960
- 58) Kuusisto, A.N. u. Otto, H. Störungen der Leberfunktion bei
dekompensiertem Diabetes mellitus
Schweiz.med.Wschr. 24: 654, 1960
- 59) Labhart, Alexis Klinik der inneren Sekretion
Springer 1957

- 60) Larcan, A. u. Oert, P. Leber und Aggressionssyndrom
Münch.med.Wschr. 1: 65, 1963
- 61) Leevy, C.M., Ryan, C.M., Fineberg, J.C.
Diabetes mellitus and Liverdys-
function
Amer.J.Med. 8: 290, 1950
- 62) Lenné, E.A. Über die Beziehungen zwischen
Diabetes mellitus und Lebererkrankungen
Arch.f.Verdaauungskr. 3: 146, 1897
- 63) Levine, R., Goldstein, M.S.
On the Mechanism of Action of
Insulin
Hormon Research 11: 343, 1955,
zit. nach (78)
- 64) Levine, R. Zur Pathophysiologie des Diabetes
mellitus
Ciba Symposium, Band 13, Heft 1,
1965
- 65) Letterer, E. Allgemeine Pathologie
Stuttgart, Georg Thieme 1959,
S.265
- 66) Linton, R.R. The Selection of Patients for porto-
caval Shunts.
Ann.Surg. 134: 433, 1951
- 67) Löffler, W. Über die Häufung von Ikterus sim-
plex bei Diabetes
Schweiz.med.Wschr. 195, 1943, zit.
nach (78)
- 68) Löhr, K. u. Reinwein, H. Konkordantes Auftreten von Leber-
zirrhose und Diabetes mellitus
(Haemochromatose) bei eineiigen
Zwillingen
Arch.klin.Med. 200: 53, 1952
- 69) Mac Donald, R.A., Mallory, G.K.
The natural History of postnecro-
tic Cirrhosis
Amer.J.Med. 24: 341, 1958
- 70) Marble, A. u. Rees, S.B. Die Pathophysiologie der Mikroan-
giopathie bei Diabetes
Triangel, Sandoz-Zeitschrift für
Med.Wissenschaft, Bd.7,Nr.1, 1965

- 71) Marble, A., White, P., Bogan, J.E.
Arch.int.Med. 62: 740, 1938, zit.
nach (32)
- 72) Mc Henry, E.W., Patterson, J.M.
Physiol.Rev., Baltimore 24: 128,
1944, zit. nach (40)
- 73) Mehnert, H., Mahrhofer, E., Förster, H.
Indikationen und Kontraindikationen
für die Verabreichung von
Fructose an Diabetiker
Münch.med.Wschr. 5: 193, 1964
- 74) Mellinghoff, K., Duensing, F.
Dtsch.Arch.klin.Med. 196: 569, 1950
zit. nach (92)
- 75) Mellinghoff, C.H.
Die Ernährung frisch operierter
Patienten
Dtsch.med.Wschr. 27: 1158, 1958
- 76) Meyer, W.A.jr., Starzl, T.E.
The Effect of Eck and Reverse Eck
Fistula in Dogs with experimental
Diabetes mellitus
Surgery 45: 5, 1959
- 77) Meythaler, F., Reichel, H.W.
Der Kohlehydratstoffwechsel und
seine Störungen bei Erkrankungen
der Leber
Ärztliche Forschung 12: 615, 1962
- 78) Meythaler, F., Schürger, R.
Zur Frage der endokrinen Insulin-
wirkung auf die Leber
Ärztliche Forschung 2: 57, 1963
- 79) Mikkelsen, W.P., Turrill, F.L., Pattison, A.C.
Portocaval Shunt in Cirrhosis of
the Liver
Amer.J.Surg. 104: 204, 1962
- 80) Mörl, F.
Die Bedeutung des Diabetes melli-
tus für die Chirurgie
Arch.klin.Chir. 295: 238, 1960
- 81) Monnike, G.
Diabetes und Chirurgie
Arch.klin.Chir. 295: 224, 1960

- 82) Moore, J.M., Mc Nelson, J.
Antibodies to gastric Mucosa and
Thyreoid in Diabetes mellitus
The Lancet 2: 645, 1963
- 83) Moschcowitz, E.
Arch.Path. 45: 187, 1948 (Chikago)
zit. nach (116)
- 84) Müting, D.
Die Rolle der Leber im Eiweiß-
stoffwechsel und der Entgiftungs-
funktion bei Praediabetes und
Diabetes mellitus
Klin.Wschr. 2: 105, 1962
- 85) Oppenheim, M.
Diabetes und Hepatitis
Gastroenterologia 75: 273, 1949/50
- 86) Pfeiffer, E.F., Ziegler, R.
Der Status Praediabetikus
Triangel Sandoz-Zeitschrift für
Med.Wissenschaften, Bd.7, Nr.1,
1965, S.8
- 87) Poche, R., Schumacher, K.Th.
Über Zusammenhänge zwischen Diabe-
tes mellitus und Leberzirrhose
Dtsch.Zschr.f.Verdaunungs-u. Stoff-
wechselkr. 16: 68, 1956
- 88) Pöttgen, W.
Die Fettleber
Med.Welt 18: 962, 1961 und 20:
1078, 1961
- 89) Pollack, O.J., Dolger, H., Ellenberg, M.
Amer.J.med.Sci. 202: 246, 1941,
zit. nach (90)
- 90) Popper, H. u. Schaffner, F.
Die Leber, Struktur und Funktion
Stuttgart, Georg Thieme, 1961
- 91) Popper, H., Szanto, P.B., Elias, H.
Transition of fatty Liver into
Cirrhosis
Gastroenterology 28: 183, 1955
- 92) Randig, K., Schneeweiß, J.
Behandlung der akuten Hepatitis
beim Diabetiker
Therap.d.Gegenw. 4: 137, 1958

- 93) Rappaport, A.M. Klin.Wschr. 38: 561, 1960, zit.
nach (116)
- 94) Rauch Lipaemie bei Diabetes mellitus
Diss. Leipzig 1895, zit. nach (73)
- 95) Regli, A. Helvet. med. Acta (Ser.A) 21: 535,
1954, zit. nach (87)
- 96) Reinberg, M.H., Lipson, M. The Association of Laennec's
Cirrhosis with Diabetes mellitus
Ann.int.Med. 33: 1195, 1950
- 97) Robbins, S., Tucker, A.W.jr. New Engl.J.Med. 231: 865, 1944,
zit. nach (20)
- 98) Roholm, Iverson Acta med.scand. 105: 433, 1940,
zit. nach (40)
- 99) Sachsse, B. Möglichkeiten und Grenzen der Er-
kennung frühdiabetischer Zustände
Dtsch.med.Journ. 22: 720, 1963
- 100) Samaan, N., Stillman, D., Frazer, R. Abnormalities of Serum-insulin-
like-Activity in Liver-disease
The Lancet 2: 1287, 1962
- 101) Sauer, H. u. Scheibe, O. Diabetesbehandlung bei operativen
Eingriffen
Chirurg 9: 392, 1963
- 102) Schleusner, U. Über die Zusammenhänge zwischen
Diabetes mellitus und Erkrankun-
gen der Leber und der Gallenwege
Diss. Hamourg 1938, zit. nach (87)
- 103) Schliak, V. Reihenuntersuchungen beim Diabe-
tes mellitus
Dtsch.med.Journ. 22: 716, 1963
- 104) Schmidt, E. u. F.W. Enzymmuster in der menschlichen
Leber bei Diabetes
Klin.Wschr. 13: 637, 1963
- 105) Schretzenmayer, A., Kaiser, H. Almanach der Leber-, Galle-,
Pankreaskrankheiten
Verlag F.J. Lehmann, 1963

- 106) Schumacner, J. Geschichte des Diabetes mellitus
bis zur Insulin-Ära
Dtsch.med.Journ. 22: 707, 1963
- 107) Schumann, H.D. Bauchchirurgie beim Diabetiker
Arch.klin.Chir. 295: 259, 1960
- 108) Serfling, H.J. Flemming, F. Chirurgische Probleme beim Diabe-
tes
Arch.klin.Chir. 295: 249, 1960
- 109) Sherlock, S., Bearn, A.G., Billing, B.
Liver injury
Trans. 10th, Conf. Josiah Macy, jr.
Found (New York 1951) zit. nach
(116)
- 110) Shorter, R.G. Liver Biopsie
Pergamon Press 1961, S.8, zit.
nach (54)
- 111) Siede, W., Klamp, A. Die derzeitige Behandlung der aku-
ten Virushepatitis
Münch.med.Wschr. 1: 27, 1963
- 112) Soskin, S., Allweiss, M.D., Mirsky, J.A.
Interpretation of abnormal Dextro-
se tolerance curves occurring in
toxemia terms of Liver function
Arch.int.Med. 56: 927, 1935, zit.
nach (75)
- 113) Steigerwaldt, F. Die Glukoneogenese als klinisches
Problem
Med.Klin. 41: 1729, 1962
- 114) Steigerwaldt, F. Prophylaxe beim Diabetes mellitus
Münch.med.Wschr. 28: 1426, 1963
- 115) Strohmeier, G., Becker, K. Die Leber beim Diabetes mellitus
Internist 3: 106, 1964
- 116) Thaler, H. Die Fettleber, ihre Ursachen und
Begleitkrankheiten
Dtsch.med.Wschr. 20: 1049, 1962
- 117) Thaler, H. Die Fettleber und ihre pathogene-
tische Beziehung zur Leberzirrhose
Virchows Arch.path.Anat. 335: 180,
1962

- 118) Tiszai, Kovacs, K., Kovacs, J.
Z.ges.inn.Med. 15: 1010, 1960
zit. nach (116)
- 119) Turrill, F.L., Mc Carron, M.M., Mikkelsen, W.P.
Gallstones and Diabetes, an ominous association
Amer.J.Surg. 102: 184, 1961
- 120) von Lutzki, A.
Erfahrungen und Ergebnisse bei der chirurgischen Behandlung von Diabetikern
Arch.klin.Chir. 295: 265, 1960
- 121) von Noorden, C., Isaak, S.
Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung
Berlin, Hirschwald 1917, S.278
- 122) Warren, S.
The Pathologie of Diabetes mellitus
Philadelphia, Lea & Febiger 1938,
zit. nach (116)
- 123) Warren, S., Dixen, F.
Amer.J.med.Sci. 216: 136, 1948,
zit. nach (116)
- 124) Weichselbaum, A.
Wien.klin.Wschr. 1911, S.153,
zit. nach (87)
- 125) Weller, E.
Über Hepatitis bei Diabetes
Dtsch.med.Wschr. 41: 1223, 1949
- 126) Wewalka, F.
Pathologie und Klinik der Fett-leber
Münch.med.Wschr. 1: 37, 1963
- 127) Wilder, R.M.
Clinical Diabetes and Hyperinsulinism
Saunders, Philadelphia 1940
- 128) Wüst, H., Arnold, W., Henning, N.
Untersuchungen zur Stellung der Porphyria cutanea tarda im Rahmen der Leberkrankheiten
Münch.med.Wschr. 17: 912, 1963
- 129) Zimmermann, H.J., Mc Murry, F.G., Rappaport, H., Alpert, L.K.
Studies of the Liver in Diabetes mellitus
J.Lab.clin.Med. 36: 912, 922, 1950,
zit. nach (96)

- 130) Zschoch, H., Mohnike, G.
Klinische Untersuchungen und biop-
tische Leberbefunde bei Diabetes melli-
tus
Zschr.f.d.ges.inn.Med.u.Grenzgebiete
4: 165, 1963

Herzlich danke ich

Herrn Professor Dr.med. A. G ü t g e m a n n,
Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn,
für die Themastellung.

Herrn Chefarzt Dr.med. W. B u r g m a n n
danke ich sehr für die freundliche Überlassung der
Krankenblattunterlagen des Dr.Schorlemmer's Sanatorium
für innere Krankheiten GmbH, Bad Godesberg, Rheinallee 37.

Mein Dank gilt weiterhin

Herrn Dr.med. G. E B e r,
der mir unermüdlich zu jeder Zeit mit Rat und Kritik
zur Seite stand.

L e b e n s l a u f

Am 5.1.1938 wurde ich als Sohn des 1960 verstorbenen Amtrats Nikolaus Schulz und seiner Ehefrau Klara, geb. Saal, in Elbing/Westpr. geboren.

Nach mehrfachen durch die Kriegs- und Nachkriegszeit bedingten Schulwechseln erhielt ich durch die Ernst-Moritz-Arndt-Schule am 6.3.1958 das Zeugnis der Reife.

Nach Ableistung des verlängerten Grundwehrdienstes von 18 Monaten begann ich im WS 1959 mit dem Studium der Medizin in Bonn, wo ich auch Vorphysikum und Physikum ablegte. Nach einsemestrigem Studium in Düsseldorf kam ich wieder nach Bonn zurück und bestand hier am 2.8.1965 die ärztliche Prüfung.

In der Zeit von September 1965 bis Februar 1966 war ich in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn, von März 1966 bis August 1966 in der Medizinischen Universitätsklinik Bonn und von September 1966 bis jetzt in der Gynäkologischen Abteilung des St. Anna-Hospitals Köln, Herderstr., als Medizinalassistent tätig.

